

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés  
Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

### Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription « 515 » sur une face.

### Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription « 577 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Ristfor est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine.
- en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Ristfor doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine.

### ***Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 mL/min)***

#### Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient.

#### Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Ristfor doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

#### Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Ristfor est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

#### Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$ aux doses maximales tolérées

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient.

#### Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée

La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Ristfor est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Ristfor est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG]  $\geq$  60 mL/min). Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Ristfor n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

<u>DFG mL/min</u>	<u>Metformine</u>	<u>Sitagliptine</u>
60-89	<i>La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.</i>	<i>La dose quotidienne maximale est de 100 mg.</i>
45-59	<i>La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.</i>	<i>La dose quotidienne maximale est de 100 mg.</i>
30-44	<i>La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.</i>	<i>La dose quotidienne maximale est de 50 mg.</i>
< 30	<i>La metformine est contre-indiquée.</i>	<i>La dose quotidienne maximale est de 25 mg.</i>

#### *Insuffisance hépatique*

Ristfor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### *Sujets âgés*

La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Ristfor doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Ristfor ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 10 ans à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Ristfor n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 10 ans.

#### Mode d'administration

Ristfor doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

### **4.3 Contre-indications**

Ristfor est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- précoma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min) (voir rubrique 4.4) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
  - déshydratation,
  - infection grave,
  - choc,
  - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ;
- maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
  - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
  - infarctus du myocarde récent,
  - choc ;
- insuffisance hépatique ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ;

- allaitement.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Générales

Ristfor ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 et ne doit absolument pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

##### Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante. Une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement d'appoint) mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, Ristfor ainsi que les autres médicaments potentiellement responsables doivent être arrêtés ; si la pancréatite aiguë est confirmée, Ristfor ne doit pas être réintroduit. A utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

##### Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ( $< 7,35$ ), une augmentation du taux de lactates plasmatiques ( $> 5$  mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

##### Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG  $< 30$  mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

##### Hypoglycémie

Il existe un risque d'hypoglycémie en cas de co-administration de Ristfor avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc s'avérer nécessaire.

##### Réactions d'hypersensibilité

Depuis la commercialisation, il a été rapporté, chez des patients traités par la sitagliptine, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par la sitagliptine, certains cas apparaissant après la

première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, Ristfor doit être arrêté, les autres causes éventuelles doivent être évaluées, et un autre traitement pour le diabète doit être instauré (voir rubrique 4.8).

#### Pemphigoïde bulleuse

Depuis la commercialisation, des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion d'une pemphigoïde bulleuse, Ristfor doit être arrêté.

#### Interventions chirurgicales

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

#### Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré

Si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Ristfor, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

#### Carence en vitamine B12

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour entraîner une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (telle qu'une anémie ou une neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière de la vitamine B12 peut être nécessaire chez les patients avec des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par la metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B12 doit être prescrit conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine après co-administration de doses répétées (sitagliptine, 50 mg deux fois par jour - metformine, 1 000 mg deux fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2.

Les interactions pharmacocinétiques de Ristfor avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, la sitagliptine et la metformine.

## Utilisations concomitantes déconseillées

### Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

### Produits de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

L'utilisation concomitante de médicaments interférant avec les systèmes de transport tubulaire rénaux communs impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple les inhibiteurs du système de transport cationique organique-2 [OCT2] / les inhibiteurs de MATE [multidrug and toxin extrusion] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) peut augmenter l'exposition systémique à la metformine et le risque d'acidose lactique. Les bénéfices et les risques de ces associations doivent être pris en considération. Il convient de contrôler étroitement la glycémie, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique lorsque de tels produits sont co-administrés.

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) peuvent provoquer une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données *in vitro* et cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'association avec d'autres médicaments est faible.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4 avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du système de transport anionique organique 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'intermédiaire du système anionique organique OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs du système de transport anionique organique OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

*Ciclosporine* : une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration simultanée d'une dose unique par voie orale de 100 mg de sitagliptine et d'une dose unique par voie orale de 600 mg de ciclosporine a augmenté l'ASC et la  $C_{max}$  de la sitagliptine, respectivement d'environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

*Digoxine* : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration simultanée de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée de 11 % en moyenne et la  $C_{max}$  plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible capacité à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du système de transport cationique organique (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sitagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à forte dose (voir rubrique 5.3).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études réalisées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Ristfor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou découvre qu'elle est enceinte, il convient d'arrêter le traitement et de traiter la patiente par insuline le plus tôt possible.

### Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives de ce médicament. Les études réalisées avec chacune des substances actives ont montré que la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Ristfor ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Les données chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de la sitagliptine sur la fertilité mâle et femelle. Il n'existe pas de données chez l'Homme.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ristfor n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

De plus, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque Ristfor est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Aucune étude clinique thérapeutique n'a été menée avec Ristfor comprimés, mais la bioéquivalence de Ristfor avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %).

##### Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

###### *Sitagliptine et metformine*

Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules *versus* placebo et depuis la commercialisation**

Effets indésirables	Fréquence des effets indésirables
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
thrombopénie	Rare
<b>Affections du système immunitaire</b>	
réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
hypoglycémie <sup>†</sup>	Fréquent
diminution/carence en vitamine B12 <sup>†</sup>	Fréquent
<b>Affection du système nerveux</b>	
somnolence	Peu fréquent
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
maladie pulmonaire interstitielle <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
diarrhée	Peu fréquent
nausées	Fréquent
flatulence	Fréquent
constipation	Peu fréquent
douleur abdominale haute	Peu fréquent
vomissements	Fréquent
pancréatite aiguë <sup>*, †, ‡</sup>	Fréquence indéterminée
pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
prurit <sup>*</sup>	Peu fréquent
angio-œdème <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
éruption cutanée <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
urticatoire <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
vascularite cutanée <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Fréquence indéterminée
pemphigoïde bulleuse <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
arthralgie <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
myalgie <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
douleur des extrémités <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
douleur dorsale <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
arthropathie <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
altération de la fonction rénale <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée
insuffisance rénale aiguë <sup>*</sup>	Fréquence indéterminée

\* Effets indésirables identifiés depuis la commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

‡ Voir *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS* ci-après.

### Description des effets indésirables sélectionnés

Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec le pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline).

#### *Sitagliptine*

Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, *versus* placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements.

Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle).

#### *Metformine*

Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

### Population pédiatrique

Dans les études cliniques conduites avec la sitagliptine + metformine chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans et présentant un diabète de type 2, le profil des effets indésirables était généralement comparable à celui observé chez les adultes. Chez les patients pédiatriques sous insuline ou non, la sitagliptine a été associée à un risque accru d'hypoglycémie.

#### *Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS*

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA<sub>1c</sub> et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo ; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Au cours des études cliniques contrôlées conduites chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme étant cliniquement pertinents, ont été observés dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses répétées, il n'a pas été observé d'effets indésirables dose-dépendants lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et à des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut provoquer une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, les mesures habituelles seront mises en œuvre, si nécessaire : par exemple l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Associations d'agents hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD07

Ristfor associe deux médicaments antihyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

#### Sitagliptine

##### *Mécanisme d'action*

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent en augmentant les taux des incrétines. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les taux des deux hormones incrétines actives connues, le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Les incrétines font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. De plus, le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est pas stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et très sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 aux concentrations thérapeutiques. La sitagliptine possède une structure chimique et une action pharmacologique différentes de celles des analogues du GLP-1,

de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiantes ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ), des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de 2 jours réalisée chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1 alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active dans des proportions similaires. L'administration simultanée de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active du GIP, mais pas la metformine.

#### *Efficacité et sécurité clinique*

En résumé, la sitagliptine, utilisée en monothérapie ou en association, a amélioré le contrôle de la glycémie chez les patients adultes présentant un diabète de type 2.

Dans les études cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) et de la glycémie à jeun et postprandiale. La diminution de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en semaine 3. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport au poids initial au cours du traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs intermédiaires de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

#### Etudes de la sitagliptine en association avec la metformine

Dans une étude clinique de 24 semaines *versus* placebo menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour au traitement en cours par la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La modification de poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par la sitagliptine et chez ceux recevant le placebo. Dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies rapportées était similaire chez les patients traités par la sitagliptine ou le placebo.

Dans une étude factorielle de 24 semaines *versus* placebo, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour), en traitement initial, a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie. La réduction du poids corporel avec l'association sitagliptine/metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; aucune modification du poids corporel par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les patients traités par la sitagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies était similaire entre les groupes de traitement.

#### Etude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride seul ou au glimépiride associé à la metformine. L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Le poids corporel a légèrement augmenté chez les patients traités par sitagliptine (+1,1 kg) par rapport à ceux sous placebo.

#### Etude de la sitagliptine en association à la metformine et un agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$

Une étude de 26 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association pioglitazone et metformine. L'ajout de la sitagliptine à l'association pioglitazone et metformine a entraîné une amélioration significative des paramètres glycémiques. La modification du poids corporel par rapport à la valeur initiale était similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence des hypoglycémies a également été similaire chez les patients traités par sitagliptine et ceux traités par placebo.

### Etude de la sitagliptine en association à la metformine et l'insuline

Une étude de 24 semaines *versus* placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à de l'insuline (à dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9 U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non mélangée (d'action intermédiaire/lente), la dose quotidienne moyenne était de 44,3 U/jour. Les données concernant 73 % des patients ayant pris également de la metformine figurent dans le tableau 2. L'addition de la sitagliptine à l'insuline a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Dans aucun des groupes, il n'y a eu de modification significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial.

**Tableau 2 : Taux d'HbA<sub>1c</sub> dans les études *versus* placebo de l'association de la sitagliptine et de la metformine\***

<b>Etude</b>	<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> initiaux moyens (%)</b>	<b>Variation moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales (%)</b>	<b>Variation moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo (%) (IC 95 %)</b>
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par la metformine <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride/metformine <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1 ; -0,7)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par l'association pioglitazone/metformine <sup>¶</sup> (N = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0 ; -0,5)
Ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à un traitement en cours par insuline + metformine <sup>  </sup> (N = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7 ; -0,4)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 500 mg de metformine (N = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8 ; -1,3)
Traitement initial (2 fois par jour) <sup>  </sup> : 50 mg de sitagliptine + 1 000 mg de metformine (N = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-2,3 ; -1,8)

\* Population de tous les patients traités (analyse en intention de traiter).

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement antihyperglycémiant précédent et de la valeur initiale.

<sup>‡</sup> p < 0,001 comparé au placebo ou au placebo + traitement associé.

<sup>||</sup> Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 24.

<sup>¶</sup> Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 26.

<sup>§</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du type d'insuline utilisé à la Visite 1 (prémélangée ou non [d'action intermédiaire ou d'action lente]) et de la valeur initiale.

Chez des patients dont la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie, une étude de 52 semaines comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ajout de 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) a montré que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> était similaire pour la sitagliptine et le glipizide (à la semaine 52, variation moyenne de -0,7 % pour des taux initiaux d'HbA<sub>1c</sub> de 7,5 % environ dans les 2 groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe comparateur était de 10 mg par jour avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide ≤ 5 mg par jour tout au long de l'étude. Cependant, l'interruption du traitement pour manque d'efficacité a été plus fréquente dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport au poids corporel initial (-1,5 kg) contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glipizide (+1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine et détérioré avec le traitement par le glipizide. L'incidence des

hypoglycémies dans le groupe sitagliptine (4,9 %) a été significativement plus faible que dans le groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines impliquant 660 patients a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité en termes d'épargne insulinique et de sécurité d'emploi de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) en association à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1500 mg) lors du renforcement de l'insulinothérapie. Chez les patients sous metformine, le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> était de 8,70 % et la dose d'insuline initiale était de 37 UI/jour. Il a été demandé aux patients de titrer l'insuline glargine en fonction de leur glycémie à jeun prélevée au doigt par autosurveillance glycémique capillaire. Chez les patients sous metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI/jour chez les patients traités par la sitagliptine et de 24 UI/jour chez les patients recevant le placebo. La réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline était -1,35 % comparée à -0,90 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,62 à -0,29]. L'incidence des hypoglycémies était de 24,9 % chez les patients traités par sitagliptine, metformine et insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement due à un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe placebo ayant présenté 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 vs 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies sévères.

### Metformine

#### *Mécanisme d'action*

La metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiques, en faisant baisser la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse
- dans les muscles, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- en retardant l'absorption intestinale du glucose

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

#### *Efficacité et sécurité clinique*

Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients) ( $p = 0,0023$ ) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiques ou insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients) ( $p = 0,0034$ )
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 12,7 événements pour 1 000 années-patients, ( $p = 0,017$ )
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1 000 années-patients ( $p = 0,011$ ) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par

sulfamides hypoglycémiantes ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 années-patients (p = 0,021)

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 années-patients, régime seul, 18 événements pour 1 000 années-patients (p = 0,01).

L'étude TECOS était une étude randomisée réalisée chez 14 671 patients, dans la population en intention de traiter, avec un taux de HbA<sub>1c</sub> compris entre ≥ 6,5 et 8,0 % et présentant une maladie cardiovasculaire avérée, avec 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥30 et <50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), et 7339 patients recevant le placebo. Les deux traitements ont été ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA<sub>1c</sub> et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients présentant un DFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'ont pas été inclus dans cette étude. La population étudiée comprenait 2 004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients présentant une insuffisance rénale (DFGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Au cours de l'étude, la différence globale moyenne (ET) estimée des variations du taux de l'HbA<sub>1c</sub> entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC 95 % (-0,32 ; -0,27) ; p <0,001.

Le critère de jugement cardiovasculaire principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable. Les critères de jugement cardiovasculaires secondaires étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'accident vasculaire cérébral non fatal ; le délai de première survenue de chacun des événements du critère composite principale ; le délai de survenue de décès toutes causes ; et le délai de survenue des hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, ajoutée au traitement habituel, n'a augmenté ni le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport au traitement habituel sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 3).

**Tableau 3 : Taux d'incidence des critères de jugement cardiovasculaires principal et secondaire**

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur de p <sup>†</sup>
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années *		
<b>Analyse dans la population en intention de traiter</b>						
Nombre de patients	7 332		7 339		0,98 (0,89–1,08)	<0,001

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur de p <sup>†</sup>
	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années*	N (%)	Taux d'incidence pour 100 patients - années *		
<b>Critère composite principal</b> (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
<b>Critère composite secondaire</b> (Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Autres critères secondaires</b>						
Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès toutes causes	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\*Le taux d'incidence pour 100 patients - années est calculé ainsi :  $100 \times (\text{nombre total de patients avec } \geq 1 \text{ événement pendant la période d'exposition éligible par nombre total de patients-années de suivi})$ .

†Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères composites, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le Hazard Ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test de la différence des taux d'incidence.

‡L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ristfor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

La sécurité et l'efficacité de l'ajout de la sitagliptine chez des patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans, présentant un diabète de type 2 et une glycémie non contrôlée sous metformine, avec ou sans insuline, ont été évaluées dans deux études durant 54 semaines. L'ajout de la sitagliptine (administrée sous forme de sitagliptine + metformine ou sitagliptine + metformine à libération prolongée (LP)) a été comparé à l'ajout d'un placebo à la metformine ou à la metformine LP.

Alors que la supériorité de la sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine LP par rapport à la metformine a été démontrée sur la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> à la semaine 20 de l'analyse combinée de ces deux études, les résultats des études individuelles étaient discordants. De plus, une meilleure efficacité de la sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine LP comparée à la metformine n'a pas été

observée à la semaine 54. Par conséquent, Ristfor ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Ristfor

Une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains a démontré que l'association composant Ristfor (sitagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente au phosphate de sitagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Ristfor.

### Sitagliptine

#### *Absorption*

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques ( $T_{max}$  médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de  $8,52 \mu\text{M} \times \text{h}$ , la  $C_{max}$  de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses et de sitagliptine n'ayant pas d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la  $C_{max}$  et de la  $C_{24h}$  n'a pas été établie (la  $C_{max}$  a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la  $C_{24h}$  a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

#### *Distribution*

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

#### *Biotransformation*

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, la transformation métabolique étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée.

Après administration d'une dose orale de [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été éliminés sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont indiqué que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

#### *Élimination*

Après administration d'une dose orale de [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée ont été éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine qui a suivi l'administration. La  $t_{1/2}$  apparente terminale après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine a été d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que de manière minimale en cas d'administration de doses multiples. La clairance rénale a été d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et elle fait intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le système de transport des anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence

clinique du système hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut également être impliquée dans son élimination rénale. Toutefois, la ciclosporine, inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat du système de transport cationique organique OCT2 ou du système de transport anionique organique OAT1 ou des transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système de transport anionique organique OAT3 (CI 50 = 160 µM) ou le transport médié par la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques significatives d'un point de vue thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un léger effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine indiquant que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

#### *Populations particulières*

La pharmacocinétique de la sitagliptine est généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

#### *Insuffisance rénale*

Une étude en ouvert à dose unique a été effectuée afin d'évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec divers degrés d'insuffisance rénale chronique comparativement à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, ainsi que des patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'insuffisance rénale terminale) ont été évalués par rapport aux données pharmacocinétiques de la population.

Comparé aux sujets témoins sains, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée respectivement d'environ 1,2 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (DFG  $\geq$  60 et  $<$  90 mL/min) et de 1,6 fois chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG  $\geq$  45 et  $<$  60 mL/min). Dans la mesure où des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement de la dose chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été environ doublée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG  $\geq$  30 et  $<$  45 mL/min) et a été environ multipliée par 4 chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG  $<$  30 mL/min) y compris chez les patients en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse. La sitagliptine a été peu éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures débutée 4 heures après l'administration).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique de sitagliptine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh  $\leq$  9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh  $>$  9). Toutefois, comme la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, une insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

#### *Sujets âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) ont présenté des concentrations plasmatiques de sitagliptine supérieures d'environ 19 % à celles observées chez les sujets plus jeunes.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de la sitagliptine (à dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) a été étudiée chez des patients pédiatriques (âgés de 10 ans à 17 ans) présentant un diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC de la dose ajustée de sitagliptine dans le plasma était d'environ 18% inférieure à

celle des patients adultes présentant un diabète de type 2 pour une dose de 100 mg. Aucune étude avec la sitagliptine n'a été réalisée chez des patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans.

#### *Autres groupes de patients*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

### Metformine

#### *Absorption*

Après administration d'une dose orale de metformine, le  $T_{max}$  est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ), une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale ( $T_{max}$ ). La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

#### *Distribution*

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution ( $V_d$ ) moyen est compris entre 63 et 276 L.

#### *Biotransformation*

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

#### *Élimination*

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Ristfor n'a pas été étudié chez l'animal.

Dans des études de 16 semaines au cours desquelles les chiens étaient traités soit par de la metformine seule, soit par l'association metformine/sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée avec l'association. La dose sans effet observé (NOEL) dans ces études représentait 6 fois environ l'exposition humaine pour la sitagliptine et 2,5 fois environ l'exposition humaine pour la metformine.

Les données ci-dessous ont été observées dans les études menées avec la sitagliptine ou la metformine séparément.

### Sitagliptine

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez des rongeurs pour des valeurs d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine ; la dose sans effet toxique est 19 fois supérieure à la dose humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez des rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet au regard de cette toxicité a été supérieure de 58 fois à la dose humaine sur la base d'une étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces observations pour l'Homme est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs d'une neurotoxicité, ont été observés chez des chiens à des niveaux d'exposition d'environ 23 fois l'exposition clinique : respiration bouche ouverte, salivation, vomissements mousseux blancs, ataxie, tremblements, diminution de l'activité et/ou posture voûtée. De plus, une dégénérescence des muscles squelettiques, qualifiée de très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses produisant une exposition systémique d'environ 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet au regard de ces toxicités a été notée à une exposition de 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine n'a pas été génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, on a noté une augmentation de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Une corrélation ayant été mise en évidence entre l'hépatotoxicité et l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez le rat est probablement secondaire à l'hépatotoxicité chronique observée à cette dose élevée. Compte tenu de la marge de sécurité élevée (19 fois la dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'Homme.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez des rats, la sitagliptine n'a produit aucune réaction indésirable.

Les études de reproduction ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) dans la descendance de rats à des niveaux d'exposition systémique plus de 29 fois supérieurs à l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été observée chez des lapins à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces observations ne suggèrent pas qu'il y ait un risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités importantes dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4/1).

### Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

cellulose microcristalline (E460)  
povidone K29/32 (E1201)  
laurylsulfate de sodium  
fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage

poly(alcool vinylique)

macrogol 3350  
talc (E553b)  
dioxyde de titane (E171)  
oxyde de fer rouge (E172)  
oxyde de fer noir (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium).  
Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/620/001  
EU/1/10/620/002  
EU/1/10/620/003  
EU/1/10/620/004  
EU/1/10/620/005  
EU/1/10/620/006  
EU/1/10/620/007  
EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017  
EU/1/10/620/019  
EU/1/10/620/020

### Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/620/009

EU/1/10/620/010  
EU/1/10/620/011  
EU/1/10/620/012  
EU/1/10/620/013  
EU/1/10/620/014  
EU/1/10/620/015  
EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018  
EU/1/10/620/021  
EU/1/10/620/022

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date de dernier renouvellement : 16 décembre 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises, décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
180 comprimés pelliculés  
196 comprimés pelliculés  
50 x 1 comprimés pelliculés  
conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés  
conditionnement multiple contenant 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/620/001 14 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/002 28 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/003 56 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/019 60 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/004 112 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/005 168 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/020 180 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/006 196 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/007 50 x 1 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/008 196 (2 x 98) comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/017 168 (2 x 84) comprimés pelliculés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ristfor  
50 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE pour conditionnement multiple de 2 étuis – sans Blue Box –  
50 mg/850 mg, comprimés pelliculés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.  
84 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/620/008  
EU/1/10/620/017

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ristfor  
50 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
112 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
180 comprimés pelliculés  
196 comprimés pelliculés  
50 x 1 comprimés pelliculés  
conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés  
conditionnement multiple contenant 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/620/009 14 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/010 28 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/011 56 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/021 60 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/012 112 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/013 168 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/022 180 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/014 196 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/015 50 x 1 comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/016 196 (2 x 98) comprimés pelliculés  
EU/1/10/620/018 168 (2 x 84) comprimés pelliculés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ristfor  
50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE pour conditionnement multiple de 2 étuis – sans Blue Box –  
50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.  
84 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/620/016  
EU/1/10/620/018

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ristfor  
50 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés  
sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### **Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés** **Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés** sitagliptine/chlorhydrate de metformine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Ristfor et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ristfor
3. Comment prendre Ristfor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ristfor
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ristfor et dans quel cas est-il utilisé**

Ristfor contient deux médicaments différents appelés sitagliptine et metformine.

- la sitagliptine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4)
- la metformine appartient à une classe de médicaments appelés biguanides.

Ils agissent ensemble pour équilibrer le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints d'une forme de diabète appelée « diabète de type 2 ». Ce médicament aide à augmenter les taux d'insuline produits après un repas et diminue la quantité de sucre produite par votre corps.

Associé au régime alimentaire et à l'exercice physique, ce médicament aide à diminuer votre taux de sucre dans le sang. Ce médicament peut être utilisé seul ou avec certains autres médicaments antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémifiants ou glitazones).

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline et où l'insuline produite par votre corps n'agit pas comme elle le devrait. Il se peut également que votre organisme produise trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cela peut conduire à des problèmes médicaux graves tels que maladie cardiaque, maladie rénale, cécité et amputation.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ristfor**

##### **Ne prenez jamais Ristfor**

- si vous êtes allergique à la sitagliptine ou à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale

- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté
- si vous devez subir des examens radiologiques avec injection d'un produit de contraste (colorant). Vous devez arrêter de prendre Ristfor au moment de l'examen et pendant au moins 2 jours après en suivant les indications de votre médecin, selon la façon dont vos reins fonctionnent
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous avez des problèmes circulatoires graves, tels que « choc » ou difficultés respiratoires
- si vous avez des problèmes hépatiques
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps)
- si vous allaitez

Ne prenez pas Ristfor si l'un des points ci-dessus vous concerne et parlez à votre médecin des autres façons de contrôler votre diabète. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Ristfor.

#### **Avertissements et précautions**

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été rapportés chez des patients traités par Ristfor (voir rubrique 4).

Si vous remarquez des cloques sur la peau, il peut s'agir d'un état appelé pemphigoïde bulleuse. Votre médecin peut vous demander d'arrêter Ristfor.

#### **Risque d'acidose lactique**

Ristfor peut provoquer un effet indésirable rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Ristfor pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation** (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Ristfor et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Ristfor:

- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas (telle qu'une pancréatite)
- si vous avez ou avez eu des calculs biliaires, une dépendance à l'alcool ou des taux de triglycérides (une forme de graisse) très élevés dans votre sang. Ces pathologies peuvent augmenter votre risque d'avoir une pancréatite (voir rubrique 4)
- si vous souffrez de diabète de type 1, parfois appelé diabète insulino-dépendant
- si vous avez ou avez eu une réaction allergique à la sitagliptine, à la metformine ou à Ristfor (voir rubrique 4)
- si vous prenez un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, médicaments antidiabétiques, en même temps que Ristfor, car il existe un risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Votre médecin pourra diminuer la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Ristfor au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Ristfor.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'un des points ci-dessus vous concerne, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Ristfor.

Pendant votre traitement par Ristfor, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

### **Enfants et adolescents**

Les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ne doivent pas utiliser ce médicament. Il n'est pas efficace chez les enfants et adolescents âgés de 10 ans à 17 ans. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ce médicament ne sont pas connues chez les enfants de moins de 10 ans.

### **Autres médicaments et Ristfor**

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Ristfor avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Ristfor.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la dose de Ristfor. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- les médicaments (administrés oralement, en inhalation ou par injection) utilisés pour traiter les maladies accompagnées d'une inflammation telles que l'asthme et l'arthrite (corticoïdes)
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
- certains médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme ( $\beta$ -sympathomimétiques)
- les produits de contraste à base d'iode ou les médicaments contenant de l'alcool
- certains médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'estomac tels que la cimétidine
- la ranolazine, un médicament utilisé pour traiter l'angine de poitrine
- le dolutégravir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH
- le vandétanib, un médicament utilisé pour traiter un certain type de cancer de la thyroïde (cancer médullaire de la thyroïde)

- la digoxine (pour traiter les battements du cœur irréguliers et d'autres problèmes cardiaques). Une vérification des taux de digoxine dans votre sang peut être nécessaire en cas d'association avec Ristfor.

### **Ristfor avec de l'alcool**

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Ristfor, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de débiter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant une grossesse. Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez. Voir rubrique 2 « **Ne prenez jamais Ristfor** ».

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament n'a pas d'effet, ou qu'un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas d'étourdissements et de somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine, pouvant altérer votre aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines.

La prise de ce médicament en association avec des médicaments appelés sulfamides hypoglycémiant ou avec de l'insuline peut provoquer une hypoglycémie, et peut ainsi diminuer votre aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines ou à travailler sans appui sûr.

### **Ristfor contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Ristfor**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien.

- Prenez un comprimé :
  - deux fois par jour, par voie orale
  - au cours d'un repas pour diminuer le risque de troubles de l'estomac.
- Votre médecin pourra juger nécessaire d'augmenter la posologie pour équilibrer votre taux de sucre dans le sang.
- Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible.

Pendant le traitement par ce médicament, vous devez poursuivre le régime alimentaire recommandé par votre médecin et veiller à ce que votre consommation de glucides soit répartie régulièrement sur la journée.

Il est peu probable que ce médicament, administré seul, entraîne un taux de sucre trop faible dans le sang (hypoglycémie). Lorsque ce médicament est utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline, une hypoglycémie peut survenir et votre médecin peut diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline.

### **Si vous avez pris plus de Ristfor que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris une dose de ce médicament plus forte que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin. Allez à l'hôpital si vous avez des symptômes d'acidose lactique tels qu'une sensation de froid ou de malaise, des nausées ou vomissements importants, des maux

d'estomac, une perte de poids inexplicée, des crampes musculaires ou une respiration rapide (voir rubrique « Avertissements et précautions »).

#### **Si vous oubliez de prendre Ristfor**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si vous ne vous en rendez compte qu'au moment de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et reprenez votre schéma habituel d'administration. Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oubliée.

#### **Si vous arrêtez de prendre Ristfor**

Continuez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit pour maintenir le contrôle de votre sucre dans le sang. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sans en avoir parlé à votre médecin au préalable. Si vous arrêtez de prendre Ristfor, votre taux de sucre peut augmenter à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ARRETEZ de prendre Ristfor et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- douleur intense et persistante dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant s'étendre jusqu'à votre dos, avec ou sans nausées et vomissements, car celle-ci pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Ristfor peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Ristfor et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

Si vous avez une réaction allergique grave (fréquence indéterminée), incluant éruption cutanée, urticaire, cloques sur la peau / desquamation de la peau et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peut provoquer une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement pour votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Certains patients traités par la metformine ont présenté les effets indésirables suivants après le début du traitement par la sitagliptine :

Fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10) : hypoglycémie, nausées, flatulence, vomissements  
Peu fréquents (peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100) : maux d'estomac, diarrhée, constipation, somnolence

Certains patients ont présenté des diarrhées, nausées, flatulence, constipation, maux d'estomac ou vomissements au début du traitement par l'association sitagliptine/metformine (fréquent).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à un sulfamide hypoglycémiant tel que glimépiride :

Très fréquents (peut concerner plus d'1 patient sur 10) : hypoglycémie  
Fréquents : constipation

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à la pioglitazone :

Fréquents : gonflement des mains ou des jambes

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par ce médicament en association à l'insuline :

Très fréquents : hypoglycémie

Peu fréquents : bouche sèche, maux de tête

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants dans les études cliniques au cours du traitement par la sitagliptine seule (l'un des composants de Ristfor), ou après l'autorisation de mise sur le marché de Ristfor ou de la sitagliptine seule ou avec d'autres antidiabétiques :

Fréquents : hypoglycémie, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, nez encombré ou qui coule et mal de gorge, arthrose, douleur des bras ou des jambes

Peu fréquents : étourdissements, constipation, démangeaisons

Rare : diminution du nombre de plaquettes

Fréquence indéterminée : problèmes rénaux (nécessitant parfois le recours à la dialyse), vomissements, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs dorsales, maladie pulmonaire interstitielle, pemphigoïde bulleuse (un type de cloque sur la peau)

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par la metformine seule :

Très fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, maux d'estomac et perte d'appétit. Ces symptômes peuvent apparaître en début de traitement par la metformine et disparaissent habituellement par la suite

Fréquents : goût métallique, taux de vitamine B12 dans le sang diminué ou bas (les symptômes peuvent inclure un épuisement (fatigue), une langue douloureuse et rouge (glossite), des fourmillements (paresthésie) ou une peau pâle ou jaunâtre). Votre médecin peut prescrire des analyses pour déterminer l'origine de vos symptômes car certains d'entre eux peuvent également être dus au diabète ou à d'autres problèmes de santé sans rapport avec le taux de vitamine B12.

Très rares : hépatite (maladie de foie), urticaire, rougeur de la peau (éruption cutanée) ou démangeaisons

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ristfor**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Ristfor

- Les substances actives sont la sitagliptine et la metformine.
  - o Chaque comprimé pelliculé de Ristfor 50 mg/850 mg (comprimé) contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
  - o Chaque comprimé pelliculé de Ristfor 50 mg/1 000 mg (comprimé) contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les autres composants sont :
  - o Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460), povidone K 29/32 (E1201), laurylsulfate de sodium et fumarate de stéaryle sodique.
  - o Pelliculage : poly(alcool vinylique), macrogol 3350, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

### Qu'est-ce que Ristfor et contenu de l'emballage extérieur

- Ristfor 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés en forme de gélules, de couleur rose, portant l'inscription « 515 » sur une face.
- Ristfor 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés en forme de gélules, de couleur rouge, portant l'inscription « 577 » sur une face.

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PE/PVDC et aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 comprimés pelliculés, conditionnement multiple contenant 196 (2 étuis de 98) et 168 (2 étuis de 84) comprimés pelliculés. Boîte de 50 x 1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée unitaire prédécoupée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB "Merck Sharp & Dohme"  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA “Merck Sharp &amp; Dohme Latvija”

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.